

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
19. Februar 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/014488 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61N 7/02 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RICHARD WOLF GMBH [DE/DE]; Pforzheimer Strasse 32, 75438 Knittlingen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/002537
- (22) Internationales Anmeldedatum: 29. Juli 2003 (29.07.2003) (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GINTER, Siegfried [DE/DE]; Teichackerweg 13, 76297 Stutensee (DE). LIEBLER, Marko [DE/DE]; Hirschstrasse 47, 75015 Bretten (DE). DREYER, Thomas [DE/DE]; Ludwig-Wilhelm-Strasse 12, 76131 Karlsruhe (DE). RIEDLINGER, Rainer [DE/DE]; Am Hubengut 1, 76149 Karlsruhe (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 102 34 533.3 30. Juli 2002 (30.07.2002) DE (74) Anwälte: WILCKEN, Thomas usw.; Bei der Lohmühle 23, 23554 Lübeck (DE).

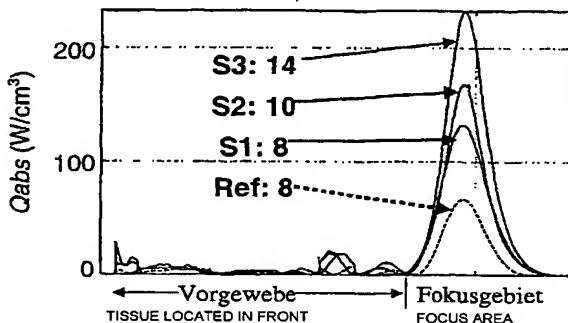
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR EFFECTING LOCAL INCREASES IN TEMPERATURE INSIDE MATERIALS, PARTICULARLY BODY TISSUE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ERZEUGUNG VON LOKALEN TEMPERATURERHÖHUNGEN IM INNEREN VON MATERIALIEN, INSBESONDERE VON KÖRPERGEWEBE

Abbildung 4: Steigerung der Lokalität der Erwärmung durch den Einsatz alternativer Signale (hier: mehrfrequente CW Signale).

FIG. 4: INCREASING THE LOCALIZATION OF THE HEATING BY USING ALTERNATIVE SIGNALS (IN THIS CASE: MULTI-FREQUENCY CONTINUOUS WAVE SIGNALS).



$$S1: p_s(t) = 0.4 \sin(2\pi 800 \text{kHz})$$

$$S2: p_s(t) = 0.38[\sin(2\pi 800 \text{kHz}) + 0.2 \sin(2\pi 1600 \text{kHz})]$$

$$S3: p_s(t) = 0.4 \sin(2\pi 800 \text{kHz}) + 0.2 \sin(2\pi 200 \text{kHz})$$

$$\text{Ref: } p_s(t) = 0.25 \sin(2\pi 1000 \text{kHz})$$

(57) Abstract: Local tissue areas should be thermally destroyed when using ultrasound thermotherapy. Traditionally, mono-frequency continuous wave ultrasound signals are used to this end. These lead to a non-optimal distribution of heat or to a non-optimal localization of the heating inside the tissue. In practice, the following dosage problem arises: the prevention of unwanted tissue damage in the tissue located in front of the target area while simultaneously having a sufficiently high damaging effect in the target area. The aim of the invention is to optimize the distribution of heat or to increase the localization of the heating. To these ends, modified transmitted signals (e.g. multi-frequency signals) are used that are adapted to a specific utilization of the non-linear ultrasound propagation and attenuation properties inside the tissue. This enables, while limited to the target area, a non-linear heating yield caused by non-linear ultrasound effects to be achieved that drastically improves the localization of the heating. Due to this optimization, the problem of dosage is substantially eased, and it is possible to thermally destroy even deep-lying tumors without unwanted burning of the tissue located in front of the tumors. This results in both improving the practical usability of ultrasound thermotherapy and in further reducing the side effects thereof.

(57) Zusammenfassung: Bei der Ultraschall-Thermotherapie sollen lokale Gewebereiche thermisch zerstört werden. Herkömmlich werden hierzu monofrequente continuous-wave Ultraschallsignale verwendet. Diese führen zu einer nicht optimalen Wärmeverteilung bzw. nicht optimalen Lokalität der Erwärmung im Gewebe. In der Praxis entsteht folgendes Dosierungsproblem: Vermeidung von unerwünschter Gewebeschädigung

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



(81) Bestimmungsstaaten (*national*): CN, JP, KR, US.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

im Vorgewebe bei gleichzeitig ausreichend großer Schädigungswirkung im Zielgebiet. Um die Wärmeverteilung zu optimieren bzw. die Lokalität der Erwärmung zu steigern, werden modifizierte Sendesignale (z.B. multifrequente Signale) eingesetzt, die auf eine gezielte Nutzung der nichtlinearen Ultraschall-Ausbreitungs- und Dämpfungseigenschaften im Gewebe adaptiert sind. Hierdurch lässt sich, beschränkt auf das Zielgebiet, ein durch nichtlineare Ultraschalleffekte hervorgerufener nichtlinearer Erwärmungsgewinn erreichen, der die Lokalität der Erwärmung drastisch verbessert. Aufgrund dieser Optimierung wird die Dosierungsproblematik wesentlich entschärft, und es ist möglich, auch tiefliegende Tumore ohne unerwünschte Verbrennungen im Vorgewebe thermisch zu zerstören. Es werden somit sowohl die praktische Handhabbarkeit der Ultraschallthermotherapie verbessert als auch deren Nebenwirkungen weiter reduziert.

**Titel:** Verfahren zur Erzeugung von lokalen Temperaturerhöhungen im Inneren von Materialien, insbesondere von Körpergewebe

### **Beschreibung**

Bei der Therapie von soliden Tumoren setzt sich in der chirurgischen Medizin die Organ erhaltende Behandlung immer mehr durch. In diesen Fällen stellt der therapeutische Einsatz von hochintensivem Ultraschall (US) eine viel versprechende alternative Therapieform dar [15, S.1104]. Durch eine extrakorporale Applikation von hochintensivem fokussiertem US (HIFU = High Intensive Focussed Ultrasound) können auch tief im Körper gelegene Tumore nichtinvasiv thermisch zerstört werden. Somit eignet sich der Einsatz von HIFU für eine Vielzahl möglicher Tumorerkrankungen, wie z. B. für die Behandlung von Tumoren der Brust, der Prostata, der Niere, der Blase und der Leber [8]. Der Vorteil einer Therapie mit Ultraschall im Vergleich zu konventionellen Tumorbehandlungen besteht vor allem in der patientenschonenden Wirkungsweise und der daraus resultierenden hohen Akzeptanz bei den Patienten.

Die prinzipielle Wirkungsweise ist in Abbildung 1 dargestellt: Ein fokussierender US-Sender strahlt hochintensiven Ultraschall ab. Über eine Wasservorlaufstrecke koppelt der Ultraschall in den Körper ein und wird in die Fokusregion gebündelt. Dort befindet sich der zu behandelnde Tumor. Die Absorption des Ultraschalls im Gewebe führt zu einer Erwärmung. In der Fokusregion wird die therapeutische Wirkung des Ultraschallfeldes maximal. Angestrebt werden bei der Ultraschall-Thermotherapie (USTT) lokale Temperaturen im Tumor von ca. 70-90°C, welche binnen Sekunden eine Thermonekrose in der Fokusregion (Nekrosespot) induzieren, bei gleichzeitiger Vermeidung der Überhitzung des den Tumor umgebenden Gewebes. Eine komplette Tumorbe-

handlung erfolgt durch punktweise Aneinandersetzen einzelner Nekrosespots. Die Wahrscheinlichkeit des thermisch bedingten Zelltodes hängt von der erreichten Temperatur und deren Einwirkdauer ab. Neben diesem thermischen Effekt sind noch mechanische Effekte, z. B. durch die Kavitation (Bildung von Gas und Dampf gefüllten Hohlräumen), vorhanden.

Folgende Probleme sind heutzutage mit dem Einsatz der Ultraschall-Thermotherapie verbunden:

- Eine gezielte lokale Nekroseerzeugung erfordert eine genaue Dosierung der Therapie, um im vorgelagerten oder den Tumor umgebenden Gewebe keine unerwünschten Verbrennungen, sogenannte "hot spots", zu erzeugen und dennoch im Fokusgebiet ausreichend Wärme zur Thermotheapie zu erreichen. Diese Dosierungsproblematik ist in vielen Anwendungsbereichen der limitierende Faktor, welcher eine rasche Etablierung dieser Therapie verhindert. Gerade bei der Behandlung tiefer liegender Tumore werden aufgrund der Handlichkeit der Geräte bzw. der Begrenztheit des US-Fensters in den menschlichen Körper in aller Regel schwach fokussierende US-Sender eingesetzt. Diese zeigen gegenüber stark fokussierenden Systemen eine deutlich schlechtere Lokalität der Erwärmung (Abbildung 2). Somit ergibt sich für die Anwendung in der Praxis nur ein sehr enger Bereich für die richtige Wahl z. B. der Erwärmungszeit für die Erzeugung eines Nekrosespots, ohne unerwünschte "hot spots" im Vorgewebe und ohne unerwünschte "cold spots" im zu behandelnden Gebiet zu hinterlassen. Abbildung 2 verdeutlicht den Begriff der Lokalität der Erwärmung: Die Lokalität ergibt sich als Quotient aus dem Maximum der Wärmequelle im Fokusbereich zum Maximum der Wärmequelle im vorgelagerten Gewebe.
- Die Behandlung eines vollständigen Tumors erfolgt durch punkt-

weises Aneinandersetzen einzelner Thermonekrosen (Scanning). Ein bisher ungelöstes Problem der Ultraschall-Thermotherapie ist die für die Behandlung großer Tumervolumina notwendige lange Therapiedauer. Um thermische Akkumulationseffekte und somit Überhitzungen im "Vorgewebe zu verhindern, muss momentan zwischen den einzelnen Ultraschallapplikationen eine Pausenzeit eingehalten werden, welche die eigentlich erforderliche Applikationsdauer der Therapie drastisch erhöht.

- Die Frage, ob die Thermoablation durch fokussierten US zu einer verstärkten Metastasierung führt, ist noch nicht abschließend geklärt. Bisher kann jedoch davon ausgegangen werden, dass keine erhöhte Metastasierungsrate auftritt, wenn lediglich thermische Energie und keine mechanischen Kavitationen im Tumor wirken [11, 14]. Deshalb muss die mechanische Belastung des Gewebes durch Kavitation möglichst gering gehalten werden.

Zur Zeit werden zur Erwärmung bzw. zur Überhitzung des Gewebes in der USTT ausschließlich monofrequente CW (continuous wave) - Drucksignale vom US Sender abgestrahlt. Die Wahl der Amplitude und der Frequenz des US Signals erfolgt in Abhängigkeit der Lage des Tumors auf der Basis einfacher, linearer Überlegungen sowie durch Auswertung umfangreicher *in vitro* und *in vivo* Experimente [13, 7]. Da die für weiche Gewebe typische US Dämpfung exponentiell mit der Frequenz steigt, werden in der Regel für die USTT oberflächennaher Tumore CW-Sinussignale mit höheren Frequenzen und geringeren Amplituden gewählt. Liegen die Tumore tiefer im Gewebe, wird üblicherweise die Frequenz leicht reduziert, um die Eindringtiefe des US zu erhöhen. Durch die Reduktion der Frequenz wird bei gleichbleibender Apertur des Senders die Fokussierungswirkung zur Behandlung tief liegenden Gewebes weiter geschwächt und somit die Lokalität der Erwärmung weiter verschlechtert. Die "optimalen" Amplituden und Frequenzen werden bisher ausschließlich aufgrund linearer Überlegungen so gewählt, dass die er-

zielte Erwärmung nur aufgrund der Dämpfung der Grundfrequenz des Signals erzielt wird [13, 7]. Um unerwünschte Kavitationseffekte zu vermeiden, werden Sinussignale mit geringen Amplituden eingesetzt. Bei CW-Sinussignalen steigt die Kavitationswahrscheinlichkeit mit sinkender Frequenz des Signals und steigender Druckamplitude (d.h. auch steigender Zuganteil der Druckwelle). Hohe Druckamplituden, die zu nicht-linearen Aufsteilungseffekten der US Wellen führen, werden deshalb im Allgemeinen vermieden. Es spielen somit in der Regel nur lineare Effekte bei der Erwärmung eine Rolle. Dies bedeutet, dass bei Erhitzung von tief liegendem Gewebe, wie es in der USTT erwünscht ist, eine unerwünscht hohe thermische Belastung im Vorgewebe nur schwer zu vermeiden ist.

Um einen Wechsel der Sendefrequenz je nach Behandlungstiefe ohne mechanisches Wechseln des Therapiekopfes durchführen zu können, wird im Patent US-5 460 595 ein Multifrequenz-Therapiegerät vorgestellt.

Hierdurch werden jedoch die generellen Dosierungsprobleme bei der Behandlung tief liegender Tumore, wie etwa der unerwünschte Wärmeakkumulationseffekt im Vorgewebe oder die schlechte Lokalität der Erwärmung, nicht behoben.

In [1] wird ein Phased-Array US-Sender vorgestellt, mit dem gleichzeitig mehrere Temperaturfoki im Gewebe gesetzt werden können. Es wird gezeigt, dass hierdurch der erzielte Nekrospot eines Scanpunktes deutlich vergrößert und so die Therapiezeit reduziert werden kann. Durch die gezielte Aufweitung des Fokusareals auf mehrere benachbarte Foki wird jedoch gleichzeitig die Lokalität der Erwärmung verringert, was das Dosierungsproblem weiter verschärft. Um dieses Problem in der Praxis zu lösen, muss hier therapiebegleitend ein nichtinvasives Temperaturmonitoring eingesetzt werden, das dabei helfen soll, die Gratwanderung bei der Dosierung zu beherrschen. Hierzu wird neben bildgebendem US meistens die MR-Tomographie eingesetzt. Dies macht das ursprünglich kostengünstige US-Therapieverfahren sehr kos-

tenintensiv.

Ein Ansatz, der die Wärmeakkumulation im Vorgewebe senkt, basiert auf einem speziellen Setzen der zeitlich aufeinanderfolgenden Nekrospots beim Abscannen des Tumervolumens [12]. Die Wahl erfolgt so, dass zwischen der Erzeugung benachbarter Nekrospots eine möglichst große Zeitspanne liegt, in der ein Abklingen der Temperatur erfolgen kann. Somit kann die Pausenzeit zwischen dem Setzen der einzelnen Nekrosen weiter reduziert werden.

Die Ansätze auf der Basis von linearen Überlegungen sind fest an die Verwendung von CW-Sinussignalen gebunden und versuchen durch die Wahl der geeigneten Frequenz ein Optimum der Eindringtiefe und Erwärmung aufgrund von linearen Abschätzungen zu erreichen. Dies führt für die Lokalität der Erwärmung zu suboptimalen Ergebnissen. Für die praktische Anwendung der Therapie bedeutet dies, dass zum einen die UST von tief liegenden Tumoren ohne aufwendiges Monitoring nicht ohne "hot spots" bzw. "cold spots" möglich ist. Außerdem muss aufgrund der schlechten Lokalität der Erwärmung ausreichend Pausenzeit zwischen den einzelnen Thermonekrosen zur Abkühlung eingeräumt werden, die ihrerseits die Therapiedauer inakzeptabel verlängert. Der Ansatz [12] versucht lediglich die negativen Auswirkungen dieses suboptimalen Ergebnisses bei der Erzeugung eines Nekrospots, nämlich die unerwünschte thermische Mehrbelastung des Vorgewebes, durch geschickte Scanning-Algorithmen bei der Behandlung des kompletten Tumors abzumildern.

Keiner der obigen Vorschläge führt zu einer Verbesserung der Lokalität der Erwärmung, d.h. zu einer Steigerung des Verhältnisses von Maximum der Wärmequelle im Fokusbereich zum Maximum der Wärmequelle im vorlagerten Gewebe bei der Erzeugung eines Nekrospots.

Die Zielsetzung dieser Erfindung besteht darin, eine direkte Verbesserung der Lokalität der Erwärmung unter gezielter Nutzung nichtlinearer US-Ausbreitungseffekte zu erreichen. Hierdurch soll zum einen die Gratzwanderung bei der Dosierung auch bei tief liegenden Tumoren drastisch entschärft werden, so dass auch ohne teures online Monitoring eine praktische Behandlung möglich wird. Zum anderen soll durch eine verbesserte Lokalität auch eine deutlich geringere thermische Belastung des Vorgewebes bei gleichzeitiger Nekrotisierung des Tumors erreicht werden und somit die Pausenzeit zwischen den einzelnen Nekrospots deutlich reduziert werden können. Dies soll letztendlich zu einer Optimierung der USTT führen, die sich sowohl in der praktischen Handhabung der Therapie bemerkbar macht als auch zur weiteren Patientenschonung beiträgt.

Ein diese Aufgabe lösendes Verfahren ist im Anspruch 1 angegeben. Die Unteransprüche betreffen weitere vorteilhafte Verfahrensschritte.

Erfindungsgemäß werden also zur gesteigerten Erzeugung von Wärme infolge akustischer Absorption solche Schallsignale im Zielgebiet generiert, die von einem einzelnen Schallsender abgestrahlt werden und die nicht durch Abstrahlung eines einzigen sinusförmigen Druck-Zeit-Signals erzeugt werden und deren Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet weder sinusförmig ist noch gleiche Beträge von Druck- und Zugamplituden aufweist, sondern derart gestaltet sind, dass die Beträge der Druckamplituden größer als die der Zugamplituden sind und dass der Druck-Zeit-Verlauf in Bezug auf den Ruhedruckzustand des Materials solchermaßen an die nichtlinearen elastischen und nichtlinearen absorbierenden Eigenschaften des Materials adaptiert asymmetrisch gestaltet ist, dass er bei der fokussierten Schallausbreitung im Zusammenwirken mit den nichtlinearen elastischen und nichtelastischen absorbierenden Eigenschaften des Materials einen - im Vergleich zu sinusförmigen Signalen mit gleicher Leistung - lokalen Erwärmungsgewinn im Zielgebiet erzeugt.



Der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet kann alternativ hergestellt werden durch Überlagerung mehrerer monofrequenter Signale, durch Erzeugung asymmetrischer Schallsignale und durch frequenzmodulierter Chirp-Signale, die jeweils von einem Schallsender abgegeben werden.

Andererseits kann der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet durch Überlagerung asymmetrischer Schallsignale mit mindestens einem monofrequenten Schallsignal oder durch Überlagerung von frequenzmodulierten Chirp-Signalen mit mindesten einem monofrequenten Signal hergestellt werden.

Die Fokussierung der Schallsignale kann mittels einer selbstfokussierenden Anordnung, einer reflektorfokussierenden Anordnung oder auch mit einer linsenfokussierenden Anordnung durchgeführt werden.

Für die Erzeugung des Druck-Zeit-Verlaufs im Zielgebiet ist ein perzoelektrischer Sender geeignet, der mit Perzokeramiken mit voneinander abweichenden Eigenresonanzen zur Erzeugung von mindestens zwei unterschiedlichen, gleichzeitig im Zielgebiet wirkenden Schallsignalen belegt ist. Geeignet ist auch ein perzoelektrischer Sender, der mindestens zwei Zonen aufweist zur Erzeugung von mindestens zwei unterschiedlichen, gleichzeitig im Zielgebiet wirkenden Schallsignalen.

Das erfindungsgemäße Verfahren, dass auch mit einem Bildgebungsverfahren kombiniert werden kann, kann auf biologische Materialien etwa durch extrakorporale Behandlung an Lebewesen, insbesondere im Rahmen einer minimal invasiven Behandlung zur lokalen Temperaturerhöhung von Körpergewebe eingesetzt werden. Anwendbar ist das Verfahren nach der Erfindung allerdings auch auf technische Materialien, in denen im Bereich eines Zielgebiets lokal begrenzte Temperaturerhöhungen erzeugt werden sollen.

Es ist allgemein bekannt, dass die mit dem Einsatz von hochintensivem

Ultraschall verbundenen nichtlinearen Aufsteilungseffekte der US Wellen mit einem Energietransfer von akustischer Energie von der Grundfrequenz der Welle zu höheren harmonischen Frequenzkomponenten verbunden sind. Abbildung 3 zeigt diesen nichtlinearen Aufsteilungsprozess, der zu einer Verformung des Wellenprofils führt: Ein anfängliches Sinussignal verformt sich mit zunehmendem Laufweg, wobei eine Amplitudenaufsteilung an der vorderen Wellenfront auftritt. Des Weiteren werden diese hochfrequenten Komponenten des Schallfeldes aufgrund der mit steigender Frequenz exponentiell steigenden Dämpfung von weichem Gewebe stärker gedämpft [2]. In Kombination führt die nichtlineare Schallausbreitung und die Gewebedämpfung somit zu einem nichtlinearen Anstieg der induzierten Wärme dort, wo nichtlinear aufgesteilte Schallwellen vorhanden sind [9, 6, 4] .

Durch den Einsatz fokussierender US Sender erreicht man grundsätzlich eine Druckamplitudenerhöhung, was im Allgemeinen zu nichtlinearen US Effekten vornehmlich in der Fokus- und Vorfokusregion führt. Gleichzeitig erfährt die US Welle im Körpergewebe eine Dämpfung, die zu einer Druckamplitudenreduktion führt. Solange der Fokussierungsgewinn die US Dämpfung im Vorgewebe übersteigt, kann man mit nichtlinearen Effekten in der Fokusregion und somit mit einem nichtlinearen Erwärmungsgewinn rechnen.

Um mit monofrequenten CW-Signalen den nichtlinearen Erwärmungsgewinn im Zielgebiet gezielt zu steigern, muss abweichend von den "optimalen" Einstellungen aufgrund linearer Überlegungen zum einen die Grundfrequenz des Signals reduziert werden, um die US-Dämpfung im Vorgewebe zu minimieren. Gleichzeitig muss zum anderen jedoch die Druckamplitude am Sender erhöht werden, um in der Fokusregion ausreichend Druckamplitude für nichtlineare Aufsteilungseffekte zu erzeugen. Prinzipiell kann so die Lokalität der Erwärmung nahezu beliebig erhöht werden. Limitierend ist jedoch aus praktischer Sicht die Überschreitung der mechanischen Belastungsschwelle durch die Zuganteile

der Schallwelle. Dies führt zu unerwünschten Kavitationseffekten, die im Vorgewebe zu mechanischen Gewebeerstörungen führen. Beim Einsatz von monofrequenten CW-Signalen, wie es bisher üblich ist, ist somit die Ausnutzung nichtlinearer Effekte in der Praxis kaum möglich.

In der Patentanmeldung WO 93/19705 wird eine praktische Realisierung zur Optimierung der Lokalität der Erwärmung dargestellt. Hier wird ein nichtlinearer Erwärmungsgewinn durch konfokale Überlagerung zweier Ultraschall-Beams von räumlich getrennten US-Sendern, was zu nichtlinearen Intermodulationsprodukten im Fokus führt, erzielt.

Der Kern des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt darin, diese durch nichtlineare Effekte hervorgerufene Erwärmung nicht nur als unvermeidlich hinzunehmen, sondern gezielt und kontrolliert als nichtlinearer Erwärmungsgewinn zur Optimierung der USTT zu nutzen, um die Lokalität der Erwärmung und somit die komplette USTT zu verbessern und dies dadurch zu erreichen, dass zur gezielten Forcierung der nichtlinearen US-Ausbreitungs- und Absorptionseffekte im Fokusbereich alternative Sendesignale (im Gegensatz zu monofrequenten CW-Signalen) eingesetzt werden, die, obwohl sie nichtlineare Amplitudeneffekte aufweisen, zu keiner mechanischen Überbelastung durch Kavitation führen. Im Gegensatz zu der Vorgehensweise, wie sie in der Anmeldung WO 93/19705 beschrieben wird, wird hier der nichtlineare Erwärmungsgewinn nicht durch Überlagerung mehrerer getrennter US-Beams erreicht, vielmehr sind die alternativen Sendesignale speziell darauf ausgerichtet, dass sie bei direkter Abstrahlung von einem einzelnen US-Sender zu einem nichtlinearen Erwärmungsgewinn im Fokus führen.

Die wesentlichen Vorteile dieser Erfindung liegen darin, den nichtlinearen Erwärmungsgewinn nicht durch die Abstrahlung monofrequenter CW-Signale zu erreichen, sondern durch die Anwendung alternativer Signalformen zur Erhitzung. Diese sind so konzipiert, dass zum einen die Belastung (thermisch, mechanisch) des Vorgewebes reduziert wird, zum

anderen gleichzeitig jedoch durch einen nichtlinearen Erwärmungsgewinn im Zielgebiet deutlich mehr US-Energie in Wärme umgesetzt wird. Dies führt zu einer Verbesserung der Lokalität, was die praktische Dosierung der Therapie im Speziellen bei tief liegenden Tumoren erleichtert bzw. die schonende Behandlung ermöglicht, ohne ein teures online-Monitoring Konzept zur Regelung zu benötigen. Abbildung 4 zeigt beispielhaft, dass eine Steigerung der Lokalität durch den Einsatz alternativer Signalformen möglich ist (die Ergebnisse sind Resultate eines eigens hierfür entwickelten Simulationswerkzeugs). Im Gegensatz zur WO 93/19705 vereinfacht sich durch den Einsatz eines einzigen Senders die praktische Handhabung des Therapiegeräts: Eine konfokale Ausrichtung der einzelnen Sender, wie dies beim Gegenstand der Anmeldung WO 93/19705 nötig ist, entfällt. Außerdem benötigt ein System bestehend aus mehreren Einzelsendern ein deutlich größeres US-Eintrittsfenster in den Körper. Dies ist besonders für die Behandlung tiefliegenden Gewebes, wo die gezielte Ausnutzung des nichtlinearen Erwärmungsgewinn therapieentscheidend sein wird, nicht immer vorhanden.

Als alternative Signalformen kommen Mehrfrequenz-CW-Signale, Pulssignale und die Kombination von Mehrfrequenz-Signalen und Pulssignalen in Betracht.

Mehrfrequenz CW-Signale (bestehend aus additiver Überlagerung von mindestens zwei monofrequenten CW-Signalen oder Chirpsignalen) zeigen ein gegenüber monofrequenten CW-Signalen verändertes Kavitationsverhalten [10] [3] [5]. Je nach Wahl der Frequenzen und deren Kombination können hierdurch die Druckamplituden erhöht werden, ohne mechanische Mehrbelastung durch Kavitation zu erzeugen. Dies kann zu einem nichtlinearen Erwärmungsgewinn im Zielgebiet genutzt werden. Durch die Zumischung höherer harmonischer Frequenzkomponenten (Abbildung 4, Signal S 2) kann im Vergleich zum monofrequenten Signal (Abbildung 4, Signal S 1) mit der Grundfrequenz zum einen der Zuganteil der Druckwelle im Gewebe weiter reduziert und zum an-

deren gleichzeitig der nichtlineare Aufsteilungsprozess forciert werden, und zwar bei Reduktion der abgestrahlten US-Leistung. Durch eine Überlagerung von Grundfrequenz und einer tieferen Frequenzkomponente (Abbildung 4, Signal S 3) wird im Vorgewebe aufgrund der schwachen US-Absorption des tieffrequenten Anteils nahezu keine zusätzliche Erwärmung erzeugt, und durch das zusätzliche Druckfeld in der Zielregion, das durch die Bündelung der tieferen Frequenzkomponente erzeugt wird, wird das Hauptfeld bei der Grundfrequenz in den nichtlinearen Bereich gebracht, was zu einer deutlichen Verbesserung der Lokalität führt. Die Amplituden der beiden Frequenzkomponenten sind so gewählt, dass jedes Signal für sich keine Kavitation erzeugen würde. Da all diese Prozesse nichtlinear sind, kann somit die im Fokusgebiet erzeugte zusätzliche nichtlineare Erwärmung ein Vielfaches der linear erzeugten Erwärmung betragen und somit das Verhalten der Therapie dominieren.

Beim Übergang von CW-Signalen zu Pulssignalen gewinnt man nun weiterhin den Vorteil, dass die beim CW-Signal auftretenden Überlagerungen durch Interferenzen, die in den Regionen konstruktiver Interferenz zu erhöhter thermischer und mechanischer Belastung im Vorgewebe führen, vermieden werden können. Dadurch kann beim Pulssignal für gleiche Zugbelastung wie beim CW-Signal die Druckamplitude am Sender verdoppelt werden, was zu einer drastisch erhöhten nichtlinearen Aufsteilung der Welle im Zielgebiet führt. Außerdem bietet das Pulssignal gegenüber dem CW-Sinussignal viel Freiraum zur Pulsformung. Man kann im Pulssignal durch Pulsformung den positiven Anteil, der für die nichtlineare Wellenaufsteilung verantwortlich ist, trennen vom Zuganteil, der die Ursache für die mechanische Belastung des Vorgewebes darstellt. So kann eine gezielte Verstärkung der nichtlinearen Ausbreitung durch einen kurzen starken Überdruckpuls gefolgt von einem langgezogenen, dafür nur schwachen Unterdruckanteil erfolgen. Dies ist beim Einsatz von CW-Sinussignalen nicht möglich. Eine Erwärmung erfolgt durch eine hochratige Pulswiederholfrequenz größer 1 kHz. Die

Verwendung von herkömmlichen Druckpulsen aus dem Bereich der Lithotripsie sind als alternative Signalformen nicht geeignet. Diese Pulsformen sind nicht für die Erwärmung konzipiert und führen schon bei Pulswiederholfrequenzen von wenigen Hz aufgrund ihrer großen Zuganteile zu verstärkter Kavitation. Pulswiederholraten von größer 1 kHz, die zur Erwärmung notwendig sind, können deshalb nicht eingesetzt werden.

Schließlich kann durch Kombination von monofrequenten bzw. multifrequenten CW-Sinussignalen und Pulsen eine Optimierung erzielt werden. Geheizt wird durch die Pulse. Das (tieffrequente) CW-Druckfeld erzeugt durch dessen Fokussierung in der Fokus- und Vorfokusregion eine Druckvorspannung, so dass die Nichtlinearitäten in der US-Ausbreitung hierdurch weiter verstärkt werden.

### Literatur

- [1] D. R. Daum and K. Hynynen. A 256-element ultrasonic phased array system for the treatment of large volumes of deep seated tissue. *IEEE Trans. Ultras. Ferro. Freq. Control*, 46(5):1254-1268, 1999.
- [2] F.A. Duck. *Physical Properties of Tissue*. Academic Press, London, 1990.
- [3] R. Feng, C. Zhu, J. Xu, Z. Chen, and H. Li. Enhancement of ultrasonic cavitation yield by a bifrequency irradiation and its frequency effect. In P. K. Kuhl and L. A. Crum, editors, *Proceedings of the 135th Meeting of the ASA, Seattle, USA*, volume III, pages 1715-1716. Acoustical Society of America, Juni 1998.
- [4] E.A. Filonenko. Effect of acoustic nonlinearity on heating of biological tissue by high-intensity focused ultrasound. *Acoustical Physics*, 47(4):468-475, 2001.
- [5] K. Fujimoto, Y. Ishibashi, M. Shibata, T. Suzuki, S. Aida, N. Ioritani, S. Shirai, and S. Orikasa. A new cavitation suppression technique for local ablation using high-intensity focused ultrasound. In *IEEE Ultrasonics Symposium - 1995*, pages 1629-1632, 1995.
- [6] S. Ginter. Numerical simulation of ultrasound-thermotherapy combining nonlinear wave propagation with broadband soft-tissue absorption. *Ultrasonics*, 37:693-696, 2000.
- [7] C. R. Hill. Optimum acoustic frequency for focused ultrasound surgery. *Ultrasound Med. and Biol.*, 20(3):271-277, 1994.
- [8] C.R. Hill and G.R. ter Haar. Review article: High intensity focused ultrasound -potential for cancer treatment. *Brit. J. Radiol.*,

68(816):1296-1303, 1995.

- [9] V. Khokhlova, O. Sapozhnikov, Yu. Pishchalnikov, T. Sinilo, E. Filonenko, M. Bailey, and L. Crum. Enhancement of ultrasound-induced heating in tissue phantoms due to formation of shocks: experimental measurements and numerical simulations. Hand-out: WFUMB 2000, Florence, 2000.
- [10] B.-Y. Lu, W.-L. Lin, Y.-Y. Chen, R.-S. Yang, T.-S. Kou, and C.-Y. Wang. A multifrequency driving system for ultrasound hyperthermia. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 18(5):106-111, 1999.
- [11] G. O. N. Oosterhof, E. B. Cornel, G. A. H. J. Smits, F. M. J. Debruyne, and J. A. Schalken. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases. *European Urology*, 32(1):91-95, 1997.
- [12] R. Rastert, I. Simiantonakis, M. Moosmann, P. Huber, J. Debus, and J. Jenne. Treatment acceleration by modification of sound fields and sonication modalities. In S.C. Schneider, M. Levy, and B.R. McAvoy, editors, *IEEE Ultrasonics Symposium, San Juan, Puerto Rico*, volume 2, pages 1441-1444. IEEE Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control Society, October 2000.
- [13] I.H. Rivens, R.L. Clarke, and G.R. ter Haar. Design of focused ultrasound surgery transducers. *IEEE Trans. Ultras. Ferro. Freq. Control*, 43(6):1023-1031, 1996.
- [14] G. Vallancien, E. Chartier-Kastler, N. Bataille, D. Chopin, M. Hargouni, and J. Bougaran. Focused extracorporeal pyrotherapy. *European Urology*, 23 (suppl. 1), 1993.



- [15] F. Wu, W.-Z. Chen, J. Bai, J.-Z. Zou, Z.-L. Wang, H. Zhu, and Z.-B. Wang. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with High-Intensity Focused Ultrasound. *Ultrasound Med. and Biol.*, 27 (8):1099-1106, 2001.

### **Ansprüche**

1. Verfahren zur Erzeugung von lokalen Temperaturerhöhungen im Inneren von Materialien mittels fokussierten Schallsignalen in einem Zielgebiet, also innerhalb eines nahe um den Fokus gelegenen Volumens, dadurch gekennzeichnet, dass zur gesteigerten Erzeugung von Wärme infolge akustischer Absorption solche Schallsignale im Zielgebiet generiert werden, die von einem Schallsender abgestrahlt werden und die nicht durch Abstrahlung eines einzigen sinusförmigen Druck-Zeit-Signals erzeugt werden und deren Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet weder sinusförmig ist noch gleiche Beträge von Druck- und Zugamplituden aufweist; sondern derart gestaltet sind, dass die Beträge der Druckamplituden größer als die der Zugamplituden sind und dass der Druck-Zeit-Verlauf in Bezug auf den Ruhedruckzustand des Materials solchermaßen an die nichtlinearen elastischen und nichtlinearen absorbierenden Eigenschaften des Materials adaptiert asymmetrisch gestaltet ist, dass er bei der fokussierten Schallausbreitung im Zusammenwirken mit den nichtlinearen elastischen und nichtlinearen absorbierenden Eigenschaften des Materials einen - im Vergleich zu sinusförmigen Signalen mit gleicher Leistung - lokalen Erwärmungsgewinn im Zielgebiet erzeugt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet dadurch hergestellt wird, dass mehrere monofrequente Signale überlagert werden, welche von einem Schallsender abgegeben werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet dadurch hergestellt wird, dass asymmetrische Schallsignale von einem Schallsender abgegeben werden.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet dadurch hergestellt wird, dass frequenzmodulierte Chirp-Signale von einem Schallsender abgegeben werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet durch Überlagerung asymmetrischer Schallsignale nach Anspruch 3 mit mindestens einem monofrequenten Signal hergestellt wird und von einem Schallsender abgegeben wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Druck-Zeit-Verlauf im Zielgebiet durch Überlagerung von frequenzmodulierten Chirp-Signalen nach Anspruch 4 mit mindestens einem monofrequenten Signal hergestellt wird und von einem Schallsender abgegeben wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Anwendung auf biologische Materialien erfolgt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Anwendung auf technische Materialien erfolgt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass eine extrakorporale Behandlung an Lebewesen erfolgt.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass eine minimal invasive Behandlung an Lebewesen erfolgt.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, da-

durch gekennzeichnet, dass die Fokussierung mit einer selbstfokussierenden Anordnung durchgeführt wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Fokussierung mit einer reflektorfokussierenden Anordnung durchgeführt wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Fokussierung mit einer linsenfokussierenden Anordnung durchgeführt wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass zur Erzeugung des Druck-Zeit-Verlaufs im Zielgebiet ein piezoelektrischer Sender eingesetzt wird, der mit Piezokeramiken mit voneinander abweichenden Eigenresonanzen zur Erzeugung von mindestens zwei unterschiedlichen, gleichzeitig im Zielgebiet wirkenden Schallsignalen belegt ist.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass zur Erzeugung des Druck-Zeit-Verlaufs im Zielgebiet ein piezoelektrischer Sender eingesetzt wird, der mindestens zwei Zonen aufweist zur Erzeugung von mindestens zwei unterschiedlichen, gleichzeitig im Zielgebiet wirkenden Schallsignalen.
16. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es mit einem Bildgebungsverfahren kombiniert ist.

Abbildung 1: Prinzipskizze zur Ultraschall-Therapie

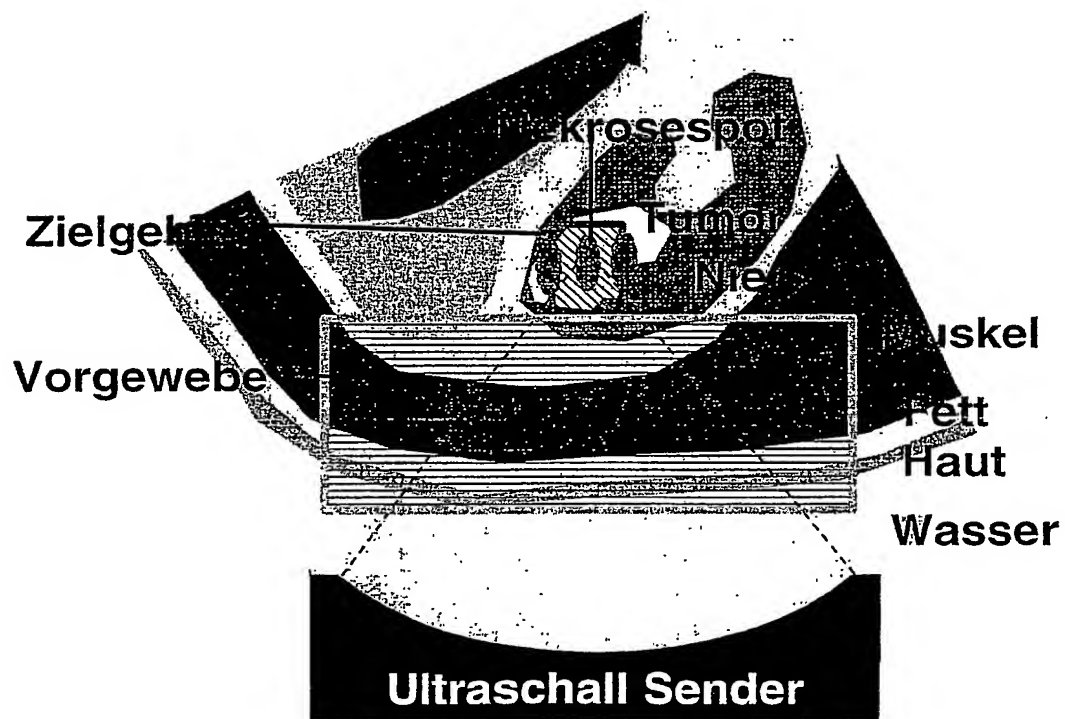


Abbildung 2: Axialer Schnitt durch die Dichte der absorbierten US Energie pro Zeit

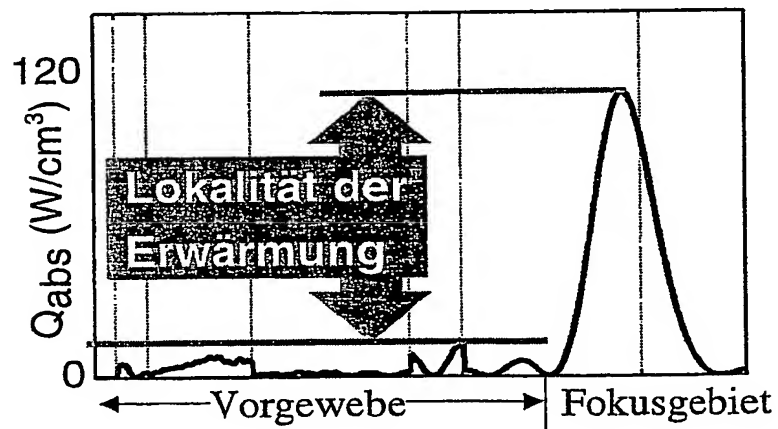


Abbildung 3: Nichtlineare Aufsteilung  
eines CW-Sinussignals.

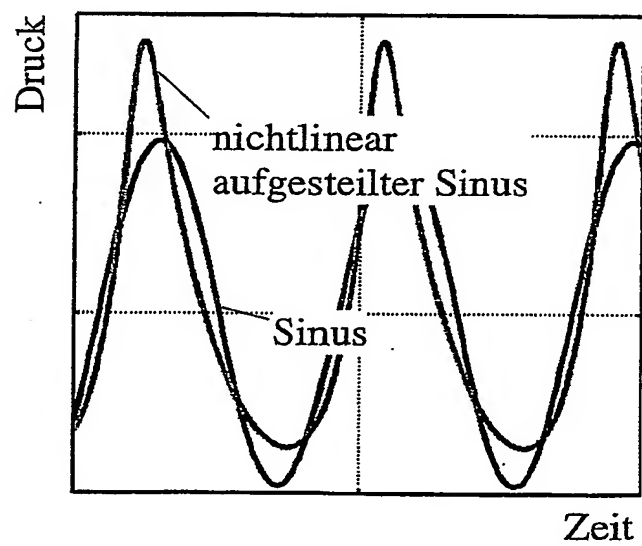
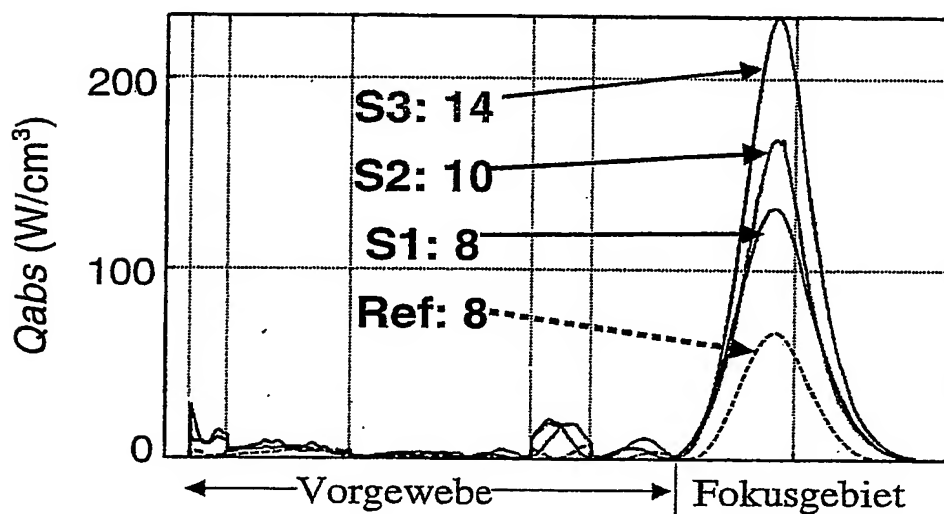


Abbildung 4: Steigerung der Lokalität der Erwärmung durch den Einsatz alternativer Signale (hier: mehrfrequente CW Signale).



$$\mathbf{S1:} \quad p_S(t) = 0.4 \sin(2\pi 800\text{kHz})$$

$$\mathbf{S2:} \quad p_S(t) = 0.38[\sin(2\pi 800\text{kHz}) + 0.2 \sin(2\pi 1600\text{kHz})]$$

$$\mathbf{S3:} \quad p_S(t) = 0.4 \sin(2\pi 800\text{kHz}) + 0.2 \sin(2\pi 200\text{kHz})$$

$$\mathbf{Ref:} \quad p_S(t) = 0.25 \sin(2\pi 1000\text{kHz})$$



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/D/03/02537

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61N7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | WO 93 19705 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 14 October 1993 (1993-10-14)<br>cited in the application<br>page 5, line 1 - line 30<br>---- | 1                     |
| A          | US 4 905 671 A (SENGE THEODOR A ET AL)<br>6 March 1990 (1990-03-06)<br>column 5, line 1 - line 61; figure 1<br>----                        | 1                     |
| A          | EP 0 619 104 A (HITACHI LTD)<br>12 October 1994 (1994-10-12)<br>column 8, line 1 - line 34; figure 1<br>-----<br>-/--                      | 1                     |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2003

Date of mailing of the international search report

31/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mayer-Martenson, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DK/95/02537

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A          | WOJCIK G ET AL: "Nonlinear modeling of therapeutic ultrasound"<br>ULTRASONICS SYMPOSIUM, 1995. PROCEEDINGS.,<br>1995 IEEE SEATTLE, WA, USA 7-10 NOV. 1995,<br>NEW YORK, NY, USA, IEEE, US,<br>7 November 1995 (1995-11-07), pages<br>1617-1622, XP010157419<br>ISBN: 0-7803-2940-6<br>page 1620, paragraph 3; figure 3<br>----- | 1                     |
| A          | WO 02 32506 A (BRONSKILL MICHAEL J ;CHOPRA<br>RAJIV (CA); SUNNYBROOK AND WOMEN S COL)<br>25 April 2002 (2002-04-25)<br>page 9, line 8 - line 10<br>-----  | 1                     |

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7, 9 and 10  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.  
  
The search in respect of the other claims was restricted to non-medical fields.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Information on patent family members

International Application No

PCT/03/02537

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date |    | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| WO 9319705                                | A | 14-10-1993          | WO | 9319705 A1                 | 14-10-1993          |
|   |   |                     | US | 5501655 A                  | 26-03-1996          |
| US 4905671                                | A | 06-03-1990          | DE | 3856262 D1                 | 03-12-1998          |
|   |   |                     | DE | 3856262 T2                 | 23-09-1999          |
|   |   |                     | EP | 0324163 A2                 | 19-07-1989          |
|   |   |                     | EP | 0324711 A2                 | 19-07-1989          |
|   |   |                     | ES | 2123490 T3                 | 16-01-1999          |
| EP 0619104                                | A | 12-10-1994          | DE | 69331692 D1                | 18-04-2002          |
|   |   |                     | DE | 69331692 T2                | 24-10-2002          |
|   |   |                     | EP | 0619104 A1                 | 12-10-1994          |
|   |   |                     | JP | 3429761 B2                 | 22-07-2003          |
|   |   |                     | US | 5523058 A                  | 04-06-1996          |
|   |   |                     | WO | 9406380 A1                 | 31-03-1994          |
| WO 0232506                                | A | 25-04-2002          | US | 6589174 B1                 | 08-07-2003          |
|   |   |                     | AU | 1201702 A                  | 29-04-2002          |
|   |   |                     | WO | 0232506 A1                 | 25-04-2002          |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE/02537

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61N7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A          | WO 93 19705 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 14. Oktober 1993 (1993-10-14)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 5, Zeile 1 - Zeile 30<br>--- | 1                  |
| A          | US 4 905 671 A (SENGE THEODOR A ET AL)<br>6. März 1990 (1990-03-06)<br>Spalte 5, Zeile 1 - Zeile 61; Abbildung 1<br>---                       | 1                  |
| A          | EP 0 619 104 A (HITACHI LTD)<br>12. Oktober 1994 (1994-10-12)<br>Spalte 8, Zeile 1 - Zeile 34; Abbildung 1<br>---<br>-/--                     | 1                  |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Oktober 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

31/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Mayer-Martenson, E

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A          | WOJCIK G ET AL: "Nonlinear modeling of therapeutic ultrasound"<br>ULTRASONICS SYMPOSIUM, 1995. PROCEEDINGS.,<br>1995 IEEE SEATTLE, WA, USA 7-10 NOV. 1995,<br>NEW YORK, NY, USA, IEEE, US,<br>7. November 1995 (1995-11-07), Seiten<br>1617-1622, XP010157419<br>ISBN: 0-7803-2940-6<br>Seite 1620, Absatz 3; Abbildung 3<br>----- | 1                  |
| A          | WO 02 32506 A (BRONSKILL MICHAEL J ;CHOPRA<br>RAJIV (CA); SUNNYBROOK AND WOMEN S COL)<br>25. April 2002 (2002-04-25)<br>Seite 9, Zeile 8 - Zeile 10<br>-----   | 1                  |

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 7, 9, 10  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur therapeutischen Behandlung des  
menschlichen oder tierischen Körpers  
Die Recherche für die restlichen  
Ansprüche wurde auf das nicht-medizinische Gebiet beschränkt
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/D/93/02537

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9319705   | A | 14-10-1993                    | WO 9319705 A1                     | 14-10-1993                    |
|  |   |                               | US 5501655 A                      | 26-03-1996                    |
| US 4905671   | A | 06-03-1990                    | DE 3856262 D1                     | 03-12-1998                    |
|  |   |                               | DE 3856262 T2                     | 23-09-1999                    |
|  |   |                               | EP 0324163 A2                     | 19-07-1989                    |
|  |   |                               | EP 0324711 A2                     | 19-07-1989                    |
|  |   |                               | ES 2123490 T3                     | 16-01-1999                    |
| EP 0619104   | A | 12-10-1994                    | DE 69331692 D1                    | 18-04-2002                    |
|  |   |                               | DE 69331692 T2                    | 24-10-2002                    |
|  |   |                               | EP 0619104 A1                     | 12-10-1994                    |
|  |   |                               | JP 3429761 B2                     | 22-07-2003                    |
|  |   |                               | US 5523058 A                      | 04-06-1996                    |
|  |   |                               | WO 9406380 A1                     | 31-03-1994                    |
| WO 0232506   | A | 25-04-2002                    | US 6589174 B1                     | 08-07-2003                    |
|  |   |                               | AU 1201702 A                      | 29-04-2002                    |
|  |   |                               | WO 0232506 A1                     | 25-04-2002                    |



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
  - ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
  - ☐ FADED TEXT OR DRAWING
  - ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
  - ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
  - ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
  - ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
  - ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- 
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
  - ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**